



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAÎTE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

## (51) Classification internationale des brevets :

A61K 31/215, 31/22, 9/16, 9/20, 9/50

A1

## (11) Numéro de publication internationale:

WO 98/31361

## (43) Date de publication internationale: 23 juillet 1998 (23.07.98)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/IB98/00065

(22) Date de dépôt international: 16 janvier 1998 (16.01.98)

## (30) Données relatives à la priorité:

97 00479 17 janvier 1997 (17.01.97) FR

(71) Déposant: LABORATOIRES FOURNIER S.A. (FR FR), 9, rue Petitot, F-21000 Dijon (FR)

(72) Inventeurs: STAMM, Andre, 33 A, rue des Olives, F-67870 Grèvesheim (FR), SETHI, Pawan, 10 Meryton, Irvine, CA 92612 (US).

(74) Mandataires: POCHART, François et al., Cabinet Hirsch Desrousseaux Pochart, 34, rue de Bassano, F-75008 Paris (FR).

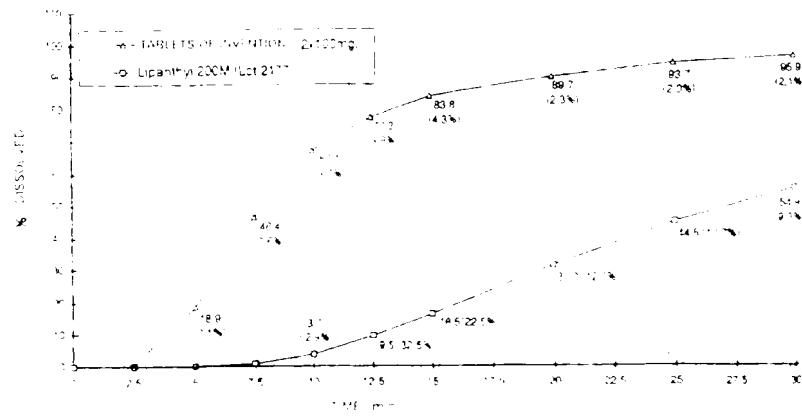
(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GI, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TT, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet étaisien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (A1, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CE, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Titre: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF FENOFLIBRATE WITH HIGH BIOLOGICAL AVAILABILITY AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DE FENOFLIBRATE PRÉSENTANT UNE BIODISPONIBILITÉ ELEVÉE ET SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION



**(57) Abrégé**

L'invention a pour objet une composition de fenofibrate à libération immédiate comprenant: (a) un support inerte hydro soluble recouvert d'au moins une couche contenant un principe actif fenofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20 µm, un polymère hydrophile et éventuellement un tensio-actif; ledit polymère hydrophile représentant au moins 20 % en poids du poids de l'élément a); et (b) éventuellement une ou plusieurs phas(e)s ou couche(s) externe(s). L'invention a encore pour objet son procédé de préparation.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Argentine	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettone	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Turquie-et-Daïxago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bresil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Belarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbekistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle Zelande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DE FÉNOFIBRATE  
PRÉSENTANT UNE BIODISPONIBILITÉ ÉLEVÉE ET  
SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION

10 La présente invention a pour objet une nouvelle composition pharmaceutique présentant une biodisponibilité élevée due à une dissolution supérieure et son procédé de préparation. La présente invention concerne plus particulièrement une composition pharmaceutique destinée à une administration par voie orale, contenant un principe actif de faible solubilité aqueuse.

De nombreux principes actifs ont pour inconvénient de présenter une solubilité faible en milieu aqueux, donc de présenter un profil de dissolution insuffisant et par conséquent une faible biodisponibilité dans l'organisme après administration orale. La dose thérapeutique devant être administrée doit donc être augmentée pour éviter cet inconvénient. C'est le cas notamment de nombreux principes actifs hypolipémiants, tels que ceux appartenant à la famille des fibrates.

Le fenofibrate est un hypolipémiant bien connu de la famille des fibrates qui est commercialisé à divers dosage et sous divers noms. Par exemple, le fenofibrate fait partie d'un programme de recherche de la Société de la Cholestérolémie et de la Maladie cardiaque. En effet, le fenofibrate est un hypolipémiant qui a une action bénéfique sur la maladie cardiaque. Cependant, le fenofibrate est mal absorbé au niveau du tube digestif et présente par conséquent une biodisponibilité incomplète. Le fenofibrate est également métabolisé dans l'urine et l'urine.

De plus pour le confort du patient, il est avantageux de rechercher une forme galénique ne nécessitant qu'une seule prise par jour qui permette un effet identique à celui obtenu lors de prises multiples.

5 Un procédé visant à améliorer la biodisponibilité du fénofibrate est décrit dans le brevet EP-A-0 330 532. Ce brevet décrit l'effet de la co-micronisation du fénofibrate avec un tensio-actif, par exemple du laurylsulfate de sodium pour améliorer la solubilité du fénofibrate et augmenter 10 ainsi sa biodisponibilité. Ce brevet enseigne que la co-micronisation du fénofibrate avec un tensioactif solide permet d'améliorer la biodisponibilité du fénofibrate de façon significativement plus importante que l'amélioration que l'on obtiendrait soit par addition d'un agent 15 tensioactif, soit en micronisant uniquement le fénofibrate, soit encore en mélangeant intimement le fénofibrate et le tensioactif micronisés séparément. La méthode de dissolution utilisée est la technique classique de la palette tournante (Pharmacopée Européenne): la cinétique de 20 dissolution du produit est mesurée dans un volume fixe de milieu de dissolution, agité par un dispositif standardisé; un essai a également été réalisé avec une technique alternative de la Pharmacopée Européenne, à savoir la méthode de la cellule à flux continu.

25 Ce procédé selon le brevet EP-A-0 330 532 conduit à une nouvelle forme galénique où le produit actif, co-micronisé avec un tensioactif solide, présente une dissolution du fénofibrate améliorée, donc une biodisponibilité augmentée, ce qui permet, à efficacité égale, une diminution de la dose quotidienne de médicament: respectivement 67 mg et 200 mg au lieu de 130 mg et 300 mg.

30 Cependant, le procédé de préparation selon ce brevet n'est pas totalement satisfaisant dans la mesure où il ne conduit pas à une biodisponibilité complète du principe actif et il présente plusieurs inconvénients. La technique de co-micronisation du fénofibrate avec un tensio-actif solide améliore certes la dissolution de ce principe actif, mais cette dissolution reste incomplète.

Il existe donc un besoin pour améliorer la biodisponibilité du fenofibrate afin d'atteindre, dans des temps très courts, un niveau proche de 100% (ou, en tout cas, supérieur) aux limites suivantes : 11% en 5 minutes, 20% en 10 minutes, 56% en 20 minutes et 75% en 30 minutes dans un milieu contenant de 1200 ml d'eau additionnée de 2% de Polysorbate 80 ou de 1000 ml d'eau additionnée de lauryl sulfate de sodium 0,025 molaire, avec une vitesse de rotation de la palette de 75 r/min, et ce même lorsque des milieux de dissolution à faible teneur en tensioactif sont utilisés.

La demande russe a mis en évidence de façon surprenante qu'il est possible de résoudre ce problème par un nouveau procédé de préparation d'une composition pharmaceutique par pulvérisation d'une suspension du principe actif sur un support inert et hydrosoluble. La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques ainsi préparées.

On connaît déjà l'utilisation de polymère tel que la polyvinylpyrrolidone pour la fabrication de comprimés, à des concentrations de l'ordre de 0,5 à 5% en poids, au maximum de 10% en poids. Dans ce cas, la polyvinylpyrrolidone est utilisée comme liant. De même, on connaît l'utilisation de polymère tel que l'hydroxyméthylpropylméthylcellulose comme liant de granulation. Ainsi, EP-A-C 519 144 décrit des pellets d'une substance faiblement soluble, l'omeprazole, qui sont obtenus par pulvérisation sur des pellets inertes, dans un granulateur à lit fluidisé, d'une dispersion ou d'un mélange de principe actif dans une matrice contenant un petit polymère, également la matrice, la polymer HPM et HPMC, et/ou, une granulante ou liant de granulation, en une quantité d'autant plus grande que la partie du principe actif, ce qui empêche tenir de la présence des pellets inertes au moins à 90% pendant 7 minutes, lorsque le principe actif final contient au moins 50% de la substance actif et de

volume final de la formulation beaucoup trop grande pour une administration aisée par voie orale.

On connaît aussi l'utilisation de polymère tel que la polyvinylpyrrolidone pour la fabrication de "dispersions solides", obtenues en général par co-précipitation, co-fusion ou mélange en phase liquide suivie d'un séchage. Il s'agit dans ce cas d'une fixation du principe actif en microparticules isolées sur la polyvinylpyrrolidone, ce qui évite les problèmes de mauvais mouillage du solide et de reagglomération des particules. L'article "Stable Solid Dispersion System Against Humidity", par Kuchiki et al, Yakuzaisgaku, 44, No.1, 31-37 (1984) décrit une telle technique de préparation de dispersions solides utilisant de la polyvinylpyrrolidone. Les quantités de PVP sont alors ici très importantes, et les rapports principe actif sur PVP sont compris entre 1/1 et 1/20. Dans ce cas cependant, il n'y a pas de support inerte.

On connaît encore d'après le document WO-A-96 01621 une composition à effet retard, comprenant un noyau inerte (silice dans tous les exemples) revêtu d'une couche comprenant le principe actif en mélange avec un polymère hydrophile, le rapport pondéral principe actif/polymère étant compris entre 10/1 et 1/2 et le rapport pondéral principe actif noyau inerte étant compris entre 5/1 et 1/2, avec une couche externe pour conférer l'effet retard. Ces compositions peuvent être comprimées. Le polymère hydrophile peut être de la polyvinylpyrrolidone. Ce document décrit aussi un procédé de préparation de cette composition, par exemple dans un granulateur à lit fluidisé, en pulvérise une dispersion de principe actif dans une solution de polymère sur des noyaux inertes. Ce document n'a trait qu'à des compositions à effet retard, le problème technique à résoudre selon lui étant avant la compression sans démarcation pour la partie externe conférant l'effet retard.

Cependant rien dans l'un de ces deux techniques n'enseigne ni ne suggère la présente invention.

Ainsi, la présente invention fournit une composition de fenofibrate à libération immédiate comportant :

(a) un support inerte hydro soluble recouvert d'au moins une couche contenant du fenofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20  $\mu\text{m}$ , un polymère hydrophile et éventuellement un tensio-actif; ledit polymère hydrophile représentant au moins 20% en poids du poids de l'élément a); et

(b) éventuellement une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) externe(s).

Selon un mode de réalisation, un tensio-actif est présent avec le fenofibrate et le polymère hydrophile.

L'invention fournit aussi une composition comprenant du fénofibrate présentant une dissolution d'au moins 10% en 5 minutes, 20% en 10 minutes, 50% en 20 minutes et 75% en 30 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75 t/min selon la Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution constitué d'eau avec 2% en poids de polysorbate 80 ou un milieu de dissolution constitué d'eau avec 0,025 M de laurylsulfate de sodium.

L'invention a encore pour objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention comprenant les étapes de:

25 (a) préparation d'une suspension de fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 21  $\mu\text{m}$  dans une solution de polymère hydrophile et éventuellement de tensio-

Un éventuellement enroulage des granules ainsi obtenu par une ou plusieurs phases de coagulation.

La tâche de l'enseignant est de préférer et d'orienter dans un sens l'activité de l'élève.

L'invention a encore pour objet une suspension de renofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20 µm, dans une solution de polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif.

5 La présente invention est décrite plus en détail dans la description qui suit, en référence aux dessins annexés, dans lesquels:

- la figure 1 est une représentation graphique d'une étude comparative du profil de dissolution d'une composition selon 10 la présente invention et de celui du Lipanthyl® 200 M;
- la figure 2 est une représentation graphique d'une étude comparative du profil de dissolution d'une composition selon 15 la présente invention et de celui de produits pharmaceutiques disponibles sur le marché allemand;

On entend, dans le cadre de la présente invention, par l'expression "sous forme micronisée" une substance se trouvant sous une forme particulaire, la dimension des particules étant inférieure ou égale à environ 20 µm.

20 Avantageusement, cette dimension est inférieure ou égale à 10µm.

On entend, dans le cadre de la présente invention par "support inerté hydro soluble" tout excipient, généralement hydrophile, pharmaceutiquement inert, cristallin ou amorphe, sous une forme particulaire, ne conduisant pas à 25 une réaction chimique dans les conditions opératoires utilisées, et qui est soluble dans un milieu aqueux, notamment en milieu acide gastrique. Des exemples de tels excipients sont les dérivés de sucres, tels que lactose, saccharose, de l'amidon hydrolysé (malte-dextrine), etc.. 30 Des mélanges sont aussi appropriés. La dimension particulaire unitaire du support inerté hydro soluble peut être par exemple comprise entre 50 et 500 microns.

On entend, dans le cadre de la présente invention par "polymère hydrophile" toute substance de poids moléculaire élevée, (par exemple supérieur à 300) ayant une affinité suffisante pour l'eau pour s'y dissoudre ou y former un gel. Des exemples de tels polymères sont : polyvinylpyrrolidone, poly éthanol vinyllique, hydroxypropylcellulose, hydroxy-

méthylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, gelatine, etc... Des matériaux de polymères sont aussi appropriés.

Le polymère hydrophile préféré est la polyvinylpyrrolidone (PVP). La PVP utilisée dans le cadre de la présente invention présente par exemple un poids moléculaire compris entre 10 000 et 100 000, de préférence par exemple entre 20 000 et 55 000.

Le terme "tensio actif" tel qu'utilisé dans le cadre de la présente invention est utilisé dans son sens classique. Pour tensio-actif peut être utilisé, qu'il soit amphoter, non-ionique, catiонique ou anionique. Des exemples de tels tensio-actifs sont : sodium lauryl sulfate, monooleate, monolaurate, monopalmitate, monostéarate ou un autre ester de sorbitane polyoxyéthyléné, dioctylsulfosuccinate de sodium (DOS), lécithine, alcool stéarylque, alcool cetostearylque, cholestérol, huile de ricin polyoxyéthyléné, glycérides d'acides gras polyoxyéthylénés, poloxamer®, etc.. Des mélanges de tensio actifs sont aussi appropriés.

20 Le tensio-actif préféré est le laurylsulfate de sodium, qui peut être co-micronisé avec le fénofibrate.

ou couche(s) au-dessus du noyau revêtu. L'intercalation ouvre ainsi un noyau unique avec une couche, mais aussi plusieurs noyaux dans une phase comme dans le cas de comprimés formés à partir de "noyaux" mélangés avec une phase. Par "phase ou couche externe" dans le cadre de la présente invention, on n'entend pas les revêtements conférant un effet retard à la composition.

Cette couche externe comprend des excipients classiques.

10 On peut aussi disposer une couche comprenant des adjuvants pour la fabrication de comprimés. Selon ce mode de réalisation, la couche externe comprend un agent de désintégration et par exemple un lubrifiant; les granulés ainsi recouverts et mélangés peuvent alors être facilement comprimés et se désintègrent facilement dans l'eau.

20 Les compositions selon la présente invention comprennent en général, par rapport au poids total de la composition hors phase ou couche externe, un support inerte hydrosoluble représentant de 10 à 80% en poids, de préférence 20 à 50% en poids, le fénofibrate représentant de 5 à 50% en poids, de préférence 20 à 45% en poids, le polymère hydrophile représentant de 20 à 60% en poids, de préférence 25 à 45% en poids, le tensio-actif représentant de 0 à 10% en poids, de préférence 0,1 à 3% en poids.

25 La couche ou phase externe, s'il y en a une, peut représenter jusqu'à 80% en poids du poids total, de préférence jusqu'à 50% en poids.

30 Le polymère hydrophile est présent de préférence en plus de 25% en poids, par rapport au poids de l'élément a).

35 Le rapport pondéral fénofibrate polymère hydrophile peut être compris, par exemple entre 1/10 et 4/1, de préférence par exemple entre 1/2 et 2/1.

Quand un tensio-actif est utilisé, le rapport pondéral tensio-actif polymère hydrophile peut être compris, par exemple entre 1/500 et 1/10, de préférence par exemple entre 1/100 et 5/100.

40 Selon un mode de réalisation, la composition selon la présente invention se présente sous la forme de comprimés.

Ce composé résulte avantagéusement de la compression d'éléments (a) (sous forme de granulés) avec une phase externe.

Selon un autre mode de réalisation, la composition selon la présente invention se présente sous la forme de granulés enfermés dans une gélule, par exemple de gélatine, ou dans un sachet.

Les compositions selon la présente invention sont particulièrement appropriées pour l'administration par voie orale des principes actifs.

La composition selon la présente invention est préparée par un nouveau procédé comprenant la pulvérisation sur les noyaux inertes d'une suspension de principe actif sous forme micronisée dans une solution d'un polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif.

Lorsqu'un tensio-actif est présent, le principe actif peut être co-micronisé avec le tensio-actif. On utilise avec avantage la technique selon le document EP-A-0 330 532.

Le procédé selon l'invention consiste à utiliser le principe de la technique de granulation en lit fluidisé, mais avec des produits de départ spécifiques, afin d'aboutir à un profil de dissolution amélioré et ainsi à une biodisponibilité élevée. En particulier, l'invention fait emploi d'une suspension du principe actif micronisé dans une solution d'un polymère hydrophile et éventuellement d'un tensio-actif.

La technique de granulation en lit fluidisé est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour préparer des pilules ou des comprimés. De façon classique, dans l'ordre intérieur, une poudre ou un mélange de diverses (principe actif +) excipients est mis en suspension en lit fluidisé dans le granulateur, et une solution contenant unifiant et éventuellement un tensio-actif est pulvérisée sur le lit pour former des granulés. La technique de granulation

5 L'invention décrite ici a été indiquée concernant la pulvérisation sur un support inerte, d'une suspension de principe actif micronisé avec un polymère hydrophile. A l'issue de la traînée, le granulé qui est formé est constitué de cristaux par ex. de lactose, isolés (ou éventuellement agglomérés entre eux par la solution de pulvérisation), et des particules de principe actif et de PVP collés à la surface des cristaux. Le granulé pourrait de même être constitué de cristaux revêtus agglomérés entre eux, voire même d'un tel agglomérat à nouveau revêtu.

10 Les compositions selon l'invention peuvent aussi être préparées par d'autres procédés, par exemple par pulvérisation de la solution de principe actif micronisé sur le support inerte hydroscopique.

15 Les granulés ainsi obtenus peuvent, si cela est souhaité, être enveloppés d'une couche externe ou compacté en des comprimés ou former des agglomérats.

20 La ou les couche(s) externe(s) est(sont) appliquée(s) par des techniques de revêtement classiques, telle que par revêtement dans une cuve ou en lit fluidisé.

25 Lorsque le granulé obtenu (ultérieurement revêtu ou non) est compacté pour former des comprimés, cette étape peut être mise en œuvre par toute technique classique appropriée, par exemple sur machine à comprimer alternative ou rotative.

30 Le produit de départ important est la suspension du principe actif. Cette suspension est préparée par mise en suspension du principe actif micronisé dans une solution, comprenant le polymère hydrophile et éventuellement un agent tensioactif en solution dans un solvant. Si un tensio-actif est utilisé, il est mis en solution dans le solvant (bêcher + agitateur magnétique ou agitateur à pales). Ensuite le polymère hydrophile PVP est dispersé sous agitation dans la solution précédemment obtenue. Selon la solubilité du polymère, celui-ci se dissout dans la solution ou forme un gel ou une suspension plus ou moins épaisse. Sous agitation toujours, le principe actif micronisé est dispersé en pluie dans la solution ou suspension précédente pour former une suspension homogène. On peut intervertir l'ordre

de ces étapes. Le solvant utilisé peut être aqueux ou organique (par exemple éthanol). On utilise par exemple de l'eau déminéralisée.

La concentration en principe actif dans la suspension est de 1 à 40% en poids, de préférence 10 à 25%.

La concentration en polymère hydrophile dans la suspension est de 5 à 40% en poids, de préférence 10 à 25%.

La concentration en tensio actif dans la suspension est de 0 à 10% en poids, de préférence inférieure à 5%.

10 L'invention a aussi pour objet cette nouvelle suspension.

Sans vouloir être lié par une théorie, la demanderesse pense que ce nouveau procédé, par l'utilisation d'une suspension du principe actif micronisé dans une solution de polymère hydrophile, permet l'obtention d'une composition nouvelle dans laquelle le principe actif est sous forme non-réagglomérée.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

20 Exemple 1 Préparation d'une composition pharmaceutique de fénofibrate selon l'invention.

On prépare une composition contenant en tant qu'élément a) du fénofibrate micronisé, de la Plasdone®, du Capsulac® et du lauryl sulfate de sodium.

28 Le fénofibrate micronisé présente une dimension particulière d'environ 5  $\mu\text{m}$ , telle que mesurée à l'aide d'un compteur Coulter.

Die Tropenwaldflächen im südlichen Teil des Riesengebirges sind stark zerstört und zerstört worden. 1770 wurde der gesamte Wald im Süden des Riesengebirges abgeholzt, um die Flächen für den Bau der Bahnlinie nach Prag zu nutzen.

dernière (30 minutes). L'ensemble est passé sur un tamis (taille 350 µm) pour éliminer d'éventuels agglomérats.

Séparément, le lactose (400g) est mis en suspension dans un granulateur en lit d'air fluidisé (type Giatt® GPCG1 - Top Spray ou équivalent) et on le porte à une température de 40°C.

La suspension de fénofibrate est pulvérisée sur le lactose. Cette étape est réalisée dans les conditions suivantes: pression de pulvérisation: 2,1 bar; débit d'air 10 70 m<sup>3</sup>/h, température d'arrivée d'air: 45°C; température de sortie d'air: 33°C; température produit: 34°C; durée de pulvérisation: 3 h.

Le granulé ainsi obtenu peut être mis en gélules ou transformé en comprimés. Toute technique classique 15 appropriée de préparation de telles formulations galéniques peut être utilisée.

Pour la transformation en comprimés, on ajoute à 191g de granulés obtenus (par exemple à l'aide d'un mélangeur type mélangeur-malaxeur, mélangeur planétaire, ou mélangeur 20 par retournement) la phase externe présentant la composition suivante:

- 56g de Polyplasdone XL® (polyvinylpyrrolidone réticulée, ISP, telle que décrite dans la pharmacopée US "USP - NF" sous le nom de crospovidone, MW moyen ~ 1000000);
- 85g d'Avicel® PH200 (Cellulose microcristalline);
- 3,5g de stéaryl fumarate de sodium (Mendell, U.S.A.); et
- 2g d'Aerosil® 200 (silice colloïdale).

La polyvinylpyrrolidone réticulée, la cellulose microcristalline, le stéaryl fumarate de sodium et la silice colloïdale sont des agents respectivement de désintégration, 30 liant, lubrifiant et d'écoulement.

L'obtention du comprimé peut s'effectuer sur une machine à comprimer alternative (par exemple Korsch EKO) ou rotative (par ex. Fette Perfecta 2).

On obtient ainsi des comprimés présentant la composition suivante, exprimée en mg:

- élément (a) :

	Fenfibrate micronisé	100,0
5	PVP	100,0
	Lactose	114,3
	Laurylsulfate de sodium	2,0

- phase (ou couche) externe :

	PVP réticulée	92,7
10	Cellulose microcristalline	145,7
	Stéryl fumarate de sodium	5,8
	Silice colloïdale	3,3

Exemple 2: Dissolution d'une composition selon l'invention et d'une composition selon l'art antérieur.

15 au milieu de dissolution et protocole pour la mesure de la dissolution.

On recherche un milieu de dissolution qui soit discriminant, c'est-à-dire que deux produits ayant des profils de dissolution très différents dans le suc gastrique 20 présenteront des courbes de dissolution très différentes.

On utilise à cette fin un milieu aqueux contenant un tensio-actif, à savoir le Polysorbate 80 (mono oléate de sorbitane polyoxyéthyléné). Ce tensio-actif est facilement disponible auprès de plusieurs fournisseurs, fait l'objet 25 d'une monographie dans les pharmacopées, et est aisé à mettre en œuvre (produit liquide soluble dans l'eau). D'autres tensioactifs comme le lauryl sulfate de sodium peuvent également être utilisés.

On utilise le protocole suivant pour établir la courbe de dissolution. On prendra dans un bocal suivantes: volume : 100 ml; température du milieu: 37°C; vitesse de rotation de la gouttière: 50 ± min; prélevements: toutes les 5 minutes. La mesure finale de la quantité dissoute est effectuée par spectrophotométrie. Les courbes

La composition selon l'art antérieur est du Lipanthyl ® 200 M de Laboratoires Fournier, dosé à 260 mg de fénofibrate (correspondant à des gélules de 260 mg de fénofibrate co-micronisé avec du laurylsulfate de sodium, et renfermant du lactose, de l'amidon pré-gélatinisé de la polyvinylpyrrolidone reticulée et du stéarate de magnésium, conformément à l'enseignement du brevet EP-A-0 330 532).

Les résultats obtenus sont représentés graphiquement à la figure 1, sur laquelle sont indiqués le pourcentage de dissolution et entre parenthèses l'écart type observé.

Ces résultats montrent clairement que les compositions selon la présente invention présentent un profil de dissolution nettement supérieur à celui des compositions selon l'art antérieur.

Ces résultats montrent aussi clairement qu'avec les compositions selon l'invention, l'écart type observé est nettement plus faible qu'avec les compositions selon l'art antérieur.

Exemple 1: Etude de la biodisponibilité des compositions selon la présente invention et de compositions selon l'art antérieur.

Un essai de biodisponibilité sur volontaires sains a été mené.

Les compositions testées sont les suivantes :

- composition selon l'invention: des gélules contenant les granulés préparés selon l'exemple 1, et dosées à 270 mg de fénofibrate.
- première composition selon l'art antérieur: Lipanthyl ® 200 M de Laboratoires Fournier, dosé à 260 mg de fénofibrate, identique à celle de l'exemple précédent.

seconde composition selon l'art antérieur: Socalip ® en gélules (300 mg de fénofibrate sous forme de 3 gélules à 100mg).

L'étude a été réalisée sur volontaires sains recevant une dose unique de fénofibrate, au bout d'une période de repos de 7 jours minimum entre les administrations. Les échantillons pour analyse pharmacocinétique ont recueillis après chaque administration au temps : 0 h; 1 h; 2 h; 3 h; 4 h; 5 h; 6 h; 7 h; 10 h; 12 h; 14 h; 16 h; 18 h; 24 h et 96 heures après

la prise du médicament. La teneur en acide fen fénique dans le plasma est mesurée sur chaque échantillon.

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1

Produit	Dose (mg)	Cmax (μg.h.ml <sup>-1</sup> )	tmax (h)	t1/2 (h)	AUC 0- t (μg.h.ml <sup>-1</sup> )	AUC 0 - ∞ (μg.h.ml <sup>-1</sup> )
Invention	200	5,4	6	23	148	162
Secalip® 100 3 x 100	1,1	25	39	53	56	
Lipanthyl® 200M	200	1,6	8,3	41	71	92

Cmax: Concentration plasmatische maximale

10 tmax: temps nécessaire pour atteindre le Cmax

t1/2: Demi vie plasmatische

AUC 0- t: Aire Sous la Courbe de 0 à t

AUC 0 - ∞: Aire Sous la Courbe de 0 à t<sup>∞</sup>

15 Ces résultats montrent clairement que les compositions selon la présente invention, présentant un profil de dissolution amélioré par rapport aux compositions de l'art antérieur, conduisent à une biodisponibilité du principe actif qui est nettement supérieure à celle obtenue dans le cas des compositions selon l'art antérieur.

Exemple: à l'exception du profil de dissolution, les deux autres sont l'invention une fois arrivée sur le marché allemand avec le marche en Allemagne.

Sur le marché allemand on trouve des formulations de fen fénate à action immédiate ou action prolongée, comme en France, dont l'efficacité n'a pas été aussi évidemment démontrée que celle de la composition selon la présente invention.

Ces produits sont les suivants:

- Fenofibrate Ratiopharm; Ratiopharm - Ulm;  
Gélules;  
Composition: Fénofibrate 100 mg;  
Excipients: Lactose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, colorant E 171, gélatine.
- Durafenat; Durachemie - Wolfrathausen;  
Gélules;  
Composition: Fénofibrate 100 mg;  
Excipient: Lactose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, colorant E 171, gélatine.
- Normalip pro; Knoll - Ludwigshafften;  
Gélules;  
Composition: Fénofibrate 200 mg;  
Excipients: Crospovidone, gélatine, lactose monohydrate, stéarate de magnésium, amidon de maïs, laurylsulfate de sodium, colorants E 132 et E 171.

On effectue une comparaison entre:

- le comprimé selon l'invention tel que préparé selon l'exemple 1 (2 x 100 mg);
- le Normalip pro ® (200 mg);
- le Lipanthyl ® 200 M (200 mg) (selon l'exemple précédent);
- le Fénofibrate Ratiopharm® (2 x 100 mg);
- le Durafenat ® (2 x 100 mg).

Les tests sont mis en œuvre dans les mêmes conditions que dans les exemples précédents. Les résultats sont reportés figure 2.

Ces résultats montrent clairement que les compositions selon l'invention présentent une dissolution nettement améliorée par rapport aux compositions selon l'art antérieur.

Bien entendu, la présente invention n'est pas limitée aux modes de réalisation décrits mais est susceptible de nombreuses variantes aisement accessibles à l'homme de l'art.

**REVENDICATIONS.**

**1.** Composition de fénofibrate à libération immédiate comprenant:

(a) un support inerté hydrophile recouvert d'au moins une couche contenant le fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20  $\mu\text{m}$ , un polymère hydrophile et éventuellement un tensio-actif; ledit polymère hydrophile représentant au moins 20% en poids du poids de l'élément (a);

10

(b) éventuellement une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) externe(s).

**2.** Composition selon la revendication 1, dans laquelle un tensio-actif est présent avec le fénofibrate et le polymère hydrophile.

**3.** Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le polymère hydrophile est de la polyvinylpyrrolidone.

20

**4.** Composition selon la revendication 2 ou 3, dans laquelle le fénofibrate et le tensio-actif sont co-micronisés.

**5.** Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans laquelle le tensio-actif est du laurylsulfate de sodium.

**6.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le polymère hydrophile est présent en quantité égale au poudre.

**7.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle le rapport poudre fénofibrate à polymère hydrophile est compris entre 1 et 4/1.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle, par rapport au poids de l'élément a), le support inert hydro-soluble représente de 10 à 80% en poids, le fénofibrate représente de 5 à 50% en poids, le polymère hydrophile représente de 20 à 60% en poids, le tensio-actif représente de 0,1 à 10% en poids.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle par rapport au poids de l'élément a), le support inert hydro-soluble représente de 20 à 50% en poids, le fénofibrate représente de 20 à 45% en poids, le polymère hydrophile représente de 25 à 45% en poids, le tensio-actif représente de 0,1 à 5% en poids.

15 11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la dimension particulière unitaire du support inert hydro-soluble est comprise entre 50 et 500 microns.

20 12. Composition de fénofibrate à libération immédiate présentant une dissolution d'au moins 10% en 5 minutes, 20% en 10 minutes, 50% en 20 minutes et 75% en 30 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75 ± min selon la Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution constitué d'eau avec 2% en poids de polyacrylate 4% ou 0,025M de lauryl sulfate de sodium.

25 13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, sous forme de comprimé.

30 14. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant les étapes de:

- (a) préparation d'une suspension de fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 21 µm dans une solution de polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif;
- (b) application de la suspension de l'étape (a) sur un support inert hydro-soluble;

et/ou éventuellement en phase des granules ainsi obtenus par une ou plusieurs phases d'atomisation.

**15.** Procédé selon la revendication 14, dans lequel l'étape (b) est mise en oeuvre dans un granulateur à lit fluidisé.

**16.** Procédé selon la revendication 14 ou 15, comprenant l'étape de compression des produits obtenus à l'étape (b) ou (c).

10

**17.** Suspension de fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20  $\mu$ m, dans une solution de polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif.

15

**18.** Suspension de fénofibrate selon la revendication 17, dans laquelle la concentration en fénofibrate est de 1 à 40% en poids, de préférence 10 à 25%.

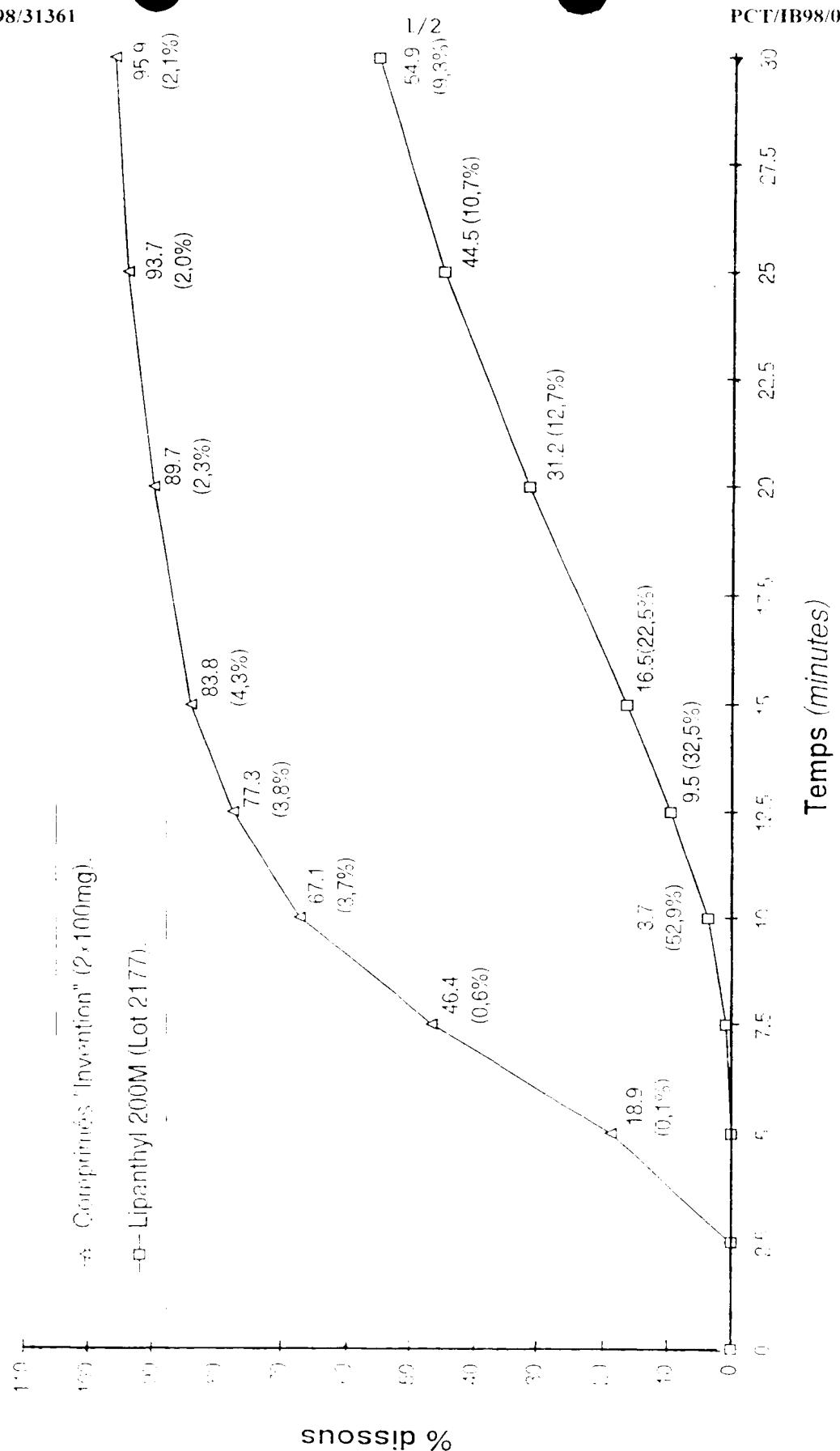
20

**19.** Suspension de fénofibrate selon la revendication 17 ou 18, dans laquelle la concentration en polymère hydrophile est de 5 à 40% en poids, de préférence 10 à 25%.

25

**20.** Suspension de fénofibrate selon la revendication 17, 18 ou 19, comprenant un tensio-actif à une concentration inférieure à 5% en poids.

FIG 1



FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

FIG 2

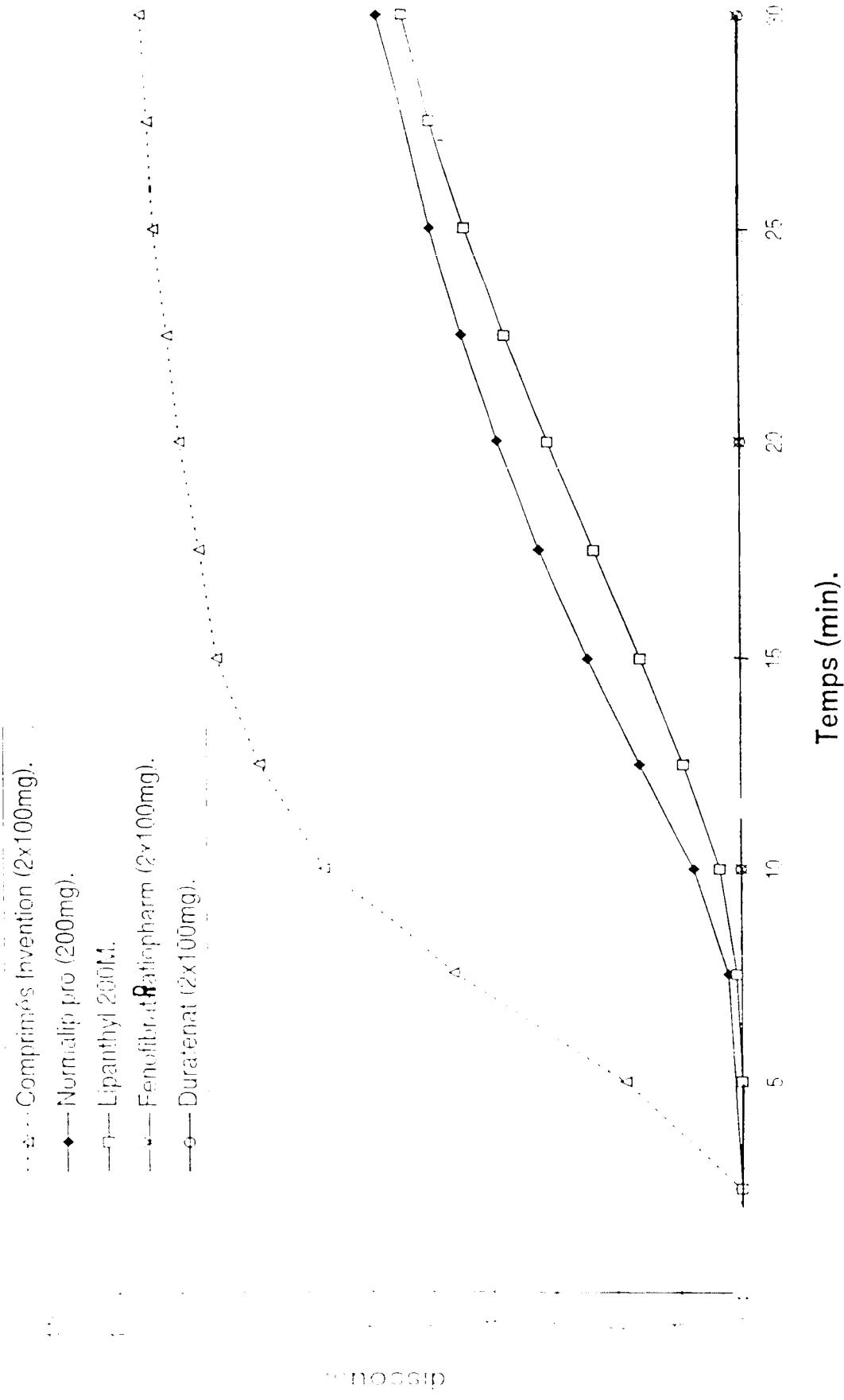


FIGURE OF REPLACEMENT IN DOG 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB 98/00065

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/215 A61K31/22 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/50

A.1. Current International Patent Classification (IPC6) of the invention (see A.1 and B.1)

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Document types other than minimum documentation in the event that such documents are included in the file searched

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where applicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 256 933 A (ETHYPHARM) 24 February 1988 see the whole document ---	1-20
Y	WO 82 01649 A (DESHORS) 27 May 1982 see the whole document ---	1-20
Y	EP 0 330 532 A (FOURNIER) 30 August 1989 cited in the application see the whole document ---	1-20
Y	EP 0 519 144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADDELERİ SANAYI A.S.) 23 December 1992 cited in the application see the whole document -----	1-20



Further documents are listed in the continuation of block C



Patent family members are listed in annex

### Special categories of cited documents

- A. document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- B. earlier document but published on or after the international filing date
- C. document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons as specified
- D. document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- E. document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- F. later document published after the international filing date, priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- G. document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- H. document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- I. document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the International Search report

17 April 1998

23/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 8000  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (010) 340-2040, Telex 651400  
Fax. (010) 340-3016

Authorized Searcher

Scarpioni, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB 98/00065

Patent document International Application No.	Publication date	Patent family member No.	Publication date
EP 256933 A	24-02-88	FR 2602423 A	12-02-88
		AU 601462 B	13-09-90
		AU 760387 A	11-02-88
		CA 1,931,94 A	17-12-91
		DE 3,779,009 A	17-06-90
		DK 411887 A	09-02-88
		JP 2571693 B	16-01-97
		JP 6,304,821 B	29-02-88
		NO 174876 B	18-04-94
		US 4,800,079 A	24-01-89
		US 4,961,890 A	09-10-90
WO 8201649 A	27-05-82	FR 2494112 A	21-05-82
		AT 387517 B	10-02-89
		BE 391129 A	17-05-82
		DE 3152519 A	29-12-83
		EP 0065531 A	01-12-82
		NL 8120434 T	01-10-82
EP 330532 A	30-08-89	FR 2627696 A	01-09-89
		AU 614577 B	05-09-91
		AU 2982889 A	31-08-89
		CA 1,322,529 A	28-09-93
		ES 2054040 T	01-08-94
		JP 1,254,624 A	11-10-89
		JP 1,984,294 C	25-10-95
		JP 7014876 B	22-02-95
		US 4,895,726 A	23-01-90
EP 519144 A	23-12-92	CA 2,046,364 A	06-01-93
		AT 156707 T	15-08-97
		DE 691,272,75 D	18-09-97
		DE 691,272,75 T	12-03-98



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale N°

PCT/IB 98/00065

Document International	Date de publication	Membre de la famille	Date de publication
EP 266936 A	24-02-88	FR 2602423 A AU 601462 B AU 7660367 A CA 1293194 A DE 3779009 A DK 411847 A JP 2571693 B JP 61048212 A NO 174876 B US 4800079 A US 4961890 A	12-02-88 13-09-90 11-02-88 17-12-91 17-06-92 09-01-88 16-01-97 29-01-88 18-04-94 24-01-89 09-10-90
WO 8201649 A	27-05-82	FR 2494112 A AT 387517 B BE 891129 A DE 3152519 A EP 0065531 A NL 8120434 T	21-05-82 10-02-89 17-05-82 29-12-83 01-12-82 01-10-82
EP 330532 A	30-08-89	FR 2627696 A AU 614577 B AU 1982889 A CA 1322529 A ES 2054040 T JP 1254624 A JP 1984294 C JP 7014876 B US 4895726 A	01-09-89 05-09-91 31-08-89 28-09-93 01-08-94 11-10-89 25-10-95 22-02-95 23-01-90
EP 519144 A	23-12-92	CA 2046364 A AT 156707 T DE 69127275 D DE 69127275 T	06-01-93 15-08-97 18-09-97 12-03-98

